

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THÈSE

pour le

108

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Georges BARDET

Pharmacien de la Faculté de Paris

Né à Berck-sur-Mer (Pas-de-Calais), le 31 janvier 1894

IODOBISMUTHATES ALCALOÏDIQUES

(Travail du Laboratoire de M. le Docteur **L. FOURNIER**)

Hôpital Cochin

— «O» —

PARIS

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel

—
1923

109



Digitized by the Internet Archive
in 2026

200

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THESE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Georges BARDET

Pharmacien de la Faculté de Paris

Né à Berck-sur-Mer (Pas-de-Calais), le 31 janvier 1894

IODOBISMUTHATES ALCALOÏDIQUES

(Travail du Laboratoire de M. le Docteur **L. FOURNIER**)

Hôpital Cochin

PARIS

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel

1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

LE DOYEN M ROGER

PROFESSEURS

Anatomie
Anatomie médico-chirurgicale
Physiologie
Physique médicale
Chimie organique et chimie générale
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale
Pathologie et thérapeutique générales
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie
Pathologie expérimentale et comparée

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance..
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des mala-
dies de l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies contagieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
Clinique des maladies des voies urinaires

Clinique d'accouchements

Clinique	gynécologique	
Clinique	chirurgicale	infantile
Clinique	thérapeutique	
Clinique	oto-rhino-laryngologique	
Clinique	thérapeutique	chirurgicale
Clinique	propédeutique	

MM.
NICOLAS.
CUNEO.
Ch. RICHET.
André BROCA.
DESGREZ.
BEZANÇON.
BRUMPT.
Marcel LABBÉ.

LECENE.
LETULLE
PRENANT.
RICHAUD.
CARNOT.
BERNARD.
BALTHAZARD.
MENETRIER.
ROGER.
ACHARD.
WIDAL.
GILBERT.
CHAUFFARD.
MARFAN.
NOBECOURT.

GLAUDE.
 JEANSELME.
 P. MARIE.
 TEISSIER.
 DELBET.
 LEJARS.
 HARTMANN.
 GOSSET.
 De LAPERSONNE.
 LEGUEU.
 BRINDEAU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 J.-L. FAURE
 Auguste BROCA,
 VAQUEZ.
 SEBILLEAU.
 DUVAL.
 SERGENT.

AGREGES EN EXERCICE

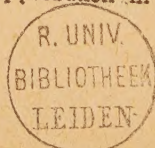
MM.
ABRAMI
ALGLAVE
BASSET
BAUDOUIN
BLANCHETIERE
BRANCA
CAMUS
CHAMPY
CHEVASSU
CHIRAY
CLERC
DEBRE
DESMAREST

MM.
DUVOIR
PIESSINGER
GARNIER
GOUGEROT
GREGOIRE
GUENIOT
GUILLAIN
HEITZ-BOYER
JOYEUX.
LABBE (Henri)
LAIGNEL-LAVASTINE
LANGLOIS
LARDENNOIS

MM.
LE LORIER
LEMIERRE
LEQUEUX
LEREBoullet
LERI
LEVY-SOLAL
MATHIEU
METZGER
MOCQUOT
MULON
OKINCZYC
PHILIBERT
RATHERY

MM.
RETTERER
RIBIERRE
RICHAUD
ROUSSY
ROUVIERE
SCHWARTZ
STROHL
TANON
TERRIEN
VILLARET
TIFFENEAU

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON PÈRE

A MA MÈRE

Témoignage de vive affection
et de profonde reconnaissance

A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE M. le Docteur L. FOURNIER

Médecin de l'Hôpital Cochin

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur P. CARNOT

Professeur de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait l'honneur de bien vouloir accepter la
présidence de cette thèse.

A LA MÉMOIRE DU PROFESSEUR WOLF
Directeur de l'Ecole de Médecine de Tours.

A MES MAITRES DE TOURS

MM. les Docteurs BOSC, GAUDEAU, GUIBBAUD,
GUILLAUME, LAPEYRE, MERCIER, MENUET,
MEUNIER, THIERRY, TILLAYE,
qui ont su guider sûrement et avec bienveillance mes
premiers pas dans la carrière médicale.

A M. le Professeur BAR

A M. le Docteur AVIRAGNET

Nous tenons, avant d'aborder ce sujet, à remercier spécialement notre maître, M. le Docteur L. Fournier, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, et à lui adresser toute notre reconnaissance pour l'accueil paternel et le bienveillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

Nous remercions également MM. les Docteurs Guenot et Schwartz, MM. les Internes en médecine du service, M. Aubry, interne en pharmacie, qui se sont mis entièrement à notre disposition pour nous aider dans nos recherches.

AVANT-PROPOS



L'année 1921 marque une date mémorable par la découverte d'un nouveau spécifique, le *Bismuth*.

A l'heure actuelle ce corps a fait pleinement ses preuves et, par l'ensemble de ses propriétés, il se place au premier rang de toutes les médications antisyphilitiques.

Nous devons cette belle découverte à MM. Levaditi et Sazerac qui, au mois de mai 1921, firent présenter par M. le Professeur Roux une communication à l'Académie des Sciences, relative à l'action des sels de bismuth sur la syphilis expérimentale du lapin et sur la syphilis humaine.

Il existe actuellement un très grand nombre de composés bismuthiques agissant tous par la présence du bismuth métal dans leur molécule.

Les combinaisons solubles telles que le citrate ammoniacal, le lactate, ont paru très toxiques et d'un emploi difficile ; cependant quelques préparations injectables qui sont encore à l'étude donnent de bons résultats.

Les combinaisons insolubles telles que le tartrobismuthate de K et de Na, l'iodobismuthate de quinine sont peu toxiques.

Devant les heureux effets du bismuth sous forme d'iodobismuthate de quinine, notre maître

M. le Docteur L. Fournier nous a suggéré l'idée de combiner ce métal à des alcaloïdes autres que la quinine et d'étudier la préparation, les propriétés chimiques et physiques, la composition, la stabilité, la toxicité de ces iodobismuthates alcaloïdiques, susceptibles d'applications thérapeutiques.

La forme *iodure* semble renforcer les propriétés spirillicides du bismuth métal ; certains alcaloïdes ne peuvent-ils pas favoriser son action dans les cas de syphilis nerveuse et viscérale ?

L'étude de ces *iodobismuthates alcaloïdiques* fait l'objet de ce travail.

PRÉSENTATION DU SUJET

Il nous a paru logique de diviser notre étude en plusieurs chapitres ainsi constitués :

Chapitre I. — Historique.

Chapitres II et III. — Préparation. Propriétés physiques et chimiques. Constitution chimique. Stabilité.

Chapitre IV. — Expérimentation sur les animaux.

Chapitre V. — Expérimentation clinique.

Chapitre VI. — Applications thérapeutiques avec quelques observations.

Conclusions.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Le bismuth n'a pas été employé dans le traitement général de la syphilis avant la mise en évidence par MM. Sazerac et Levaditi de son action spécifique tréponémicide.

M. Balzer cependant avait eu l'idée en 1889 d'essayer ce corps dans la thérapeutique antisypilitique humaine.

Il fit des expériences toxicologiques préalables (instituées dans le but d'étudier les effets locaux et généraux des préparations solubles et insolubles de bismuth avant de les employer dans le traitement de certaines maladies, en particulier de la syphilis). M. Balzer administra à trois chiens par voie sous-cutanée et intramusculaire du bismuth sous forme de citrate double ammoniacal en solution aqueuse et d'oxyde en suspension huileuse. Les trois animaux ayant reçu de trop fortes doses meurent rapidement.

Ces résultats peu encourageants effraient M. Balzer qui suspend ses essais et recommande de n'employer les sels de bismuth en thérapeutique qu'avec la plus extrême prudence. (Soc. de Biol., 27 juillet 1889.)

Pendant de nombreuses années le bismuth est délaissé.

Il faut arriver en 1916, époque où Sauton et Robert étudient les propriétés tréponémicides du bismuth en expérimentant le tartrobismuthate dans la spirillose des poules et la trypanosomiasse du cobaye.

En mai 1921, MM. Sazerac et Levaditi annoncent l'action bienfaisante du tartrobismuthate sur les lésions spirillaires du lapin, les spirochètes disparaissent rapidement de la surface des lésions en pleine évolution.

L'application thérapeutique à la syphilis humaine est entreprise avec succès.

Le 17 octobre, MM. Fournier et Guénot publient la première statistique portant sur plus de 100 cas et confirment les propriétés antisiphilitiques du bismuth.

Depuis, la question est à l'ordre du jour ; nombreuses sont les préparations bismuthiques introduites en thérapeutique.

M. Fournier, avec la collaboration de M. Azoulay, constate par une série d'expériences que l'action combinée des injections intra-veineuses de quinine à hautes doses et de 914 semble favoriser les propriétés tréponémicides de l'arsenic.

L'idée se présente naturellement à eux d'associer de même la quinine au bismuth pour le traitement de la syphilis.

La combinaison chimique de ces deux corps en un seul composé, présentant de grands avantages,

M. Aubry, interne en pharmacie, prépare l'iodobismuthate de quinine en juin 1921. L'expérimentation clinique donne d'excellents résultats et MM. Fournier et Guénot présentent ce nouveau composé bismuthique le 8 novembre à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie de Paris.

Depuis, de nombreuses communications sont faites sur l'iodobismuthate de quinine et notamment au Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française (Hôpital Saint-Louis, 6, 7 et 8 juin 1922) par MM. Jeanselme, Hudelo et Rabut, Lortat-Jacob, Ehlers, de Copenhague.

M. Dessert, dans sa thèse (Paris 1922), étudie en détails son action sur la syphilis.

CHAPITRE II

PRÉPARATION DES IODOBISMUTHATES D'ALCALOÏDES

Principe.

La préparation est basée sur la réaction précipitante de Dragendorff servant à déceler la présence des alcaloïdes.

Rappelons que le réactif de Dragendorff est une solution d'iodobismuthate de potassium donnant avec les sels d'alcaloïdes des précipités rouges et orangés.

Après de nombreux essais et sur les indications de M. Aubry, nous avons adopté la méthode de préparation suivante qui n'est pas industrielle, mais

qui permet pour des essais de laboratoire d'obtenir des iodobismuthates d'alcaloïdes dans de bonnes conditions.

Les proportions données se généralisent à tous les alcaloïdes expérimentés.

Préparation.

Solution A

Sel d'alcaloïde 1 gr.

Iodure de potassium.... 2 gr.

Faire dissoudre séparément dans cent centimètres cubes d'eau distillée.

Mélanger les deux solutions obtenues.

Solution B

Sous-nitrate de bismuth officinal. 1 gr.

Faire dissoudre dans Q. S. d'acide azotique pur et diluer à cent centimètres cubes avec de l'eau distillée.

Verser la solution B par petites portions dans la solution A.

Il se forme immédiatement le précipité rouge caractéristique de l'iodobismuthate d'alcaloïde.

Essorer ce précipité, le laver à l'eau distillée et le sécher à l'étuve.

On obtient de 2 gr. 50 à 3 grammes de produit suivant l'alcaloïde.

Par le rendement et la quantité d'alcaloïde engagée dans la réaction, on peut calculer la teneur en alcaloïde de l'iodobismuthate obtenu.

Nous avons préparé les iodobismuthates sui-

vants en nous adressant aux sels d'alcaloïdes les plus solubles :

Iodobismuthate	d'atropine.
—	de caféine.
—	de cocaïne.
—	d'émétine.
—	de morphine.
—	de pilocarpine.
—	de quinine.
—	de strychnine.

Nous signalons de suite qu'il est possible de préparer des iodobismuthates de corps chimiques synthétiques se rapprochant des alcaloïdes.

Nous avons obtenu des iodobismuthates d'anti-pyrine, de pyramidon, de thiosinamine (produit rouge résineux), de pipérazine (cristaux rouges vermillon).

CHAPITRE III

I. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

D'une manière générale, les iodobismuthates d'alcaloïdes ainsi préparés se présentent sous forme de poudre rouge vermillon ou orangé.

L'examen microscopique ne révèle pas de formes cristallines, mais MM. François et Blanc ont indiqué une méthode de préparation d'iodobismuthates alcaloïdiques à l'état cristallisé permettant la caractérisation microchimique des alcaloïdes.

Ces corps sont insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool éthylique et quelques autres solvants organiques.

L'acide azotique produit une décomposition avec mise en liberté de l'iode.

La soude décompose les iodobismuthates avec formation d'un précipité blanc d'alcaloïde et d'hydroxyde de bismuth, l'iode passe à l'état d'iodeure de sodium.

La calcination décompose ces corps ; il se produit au début un dégagement de vapeurs violettes d'iode et il reste finalement un résidu jaune formé en grande partie d'oxyde de bismuth anhydre.

II. — CONSTITUTION CHIMIQUE

Les iodobismuthates alcaloïdiques sont des iodures doubles analogues aux iodomercurates alcaloïdiques.

La formule générale est la suivante :

(Alcaloïde, H I) (Bi I').

Faisons remarquer de suite qu'elle ne s'applique qu'aux alcaloïdes monoacides comme l'atropine, la cocaïne, la strychnine.

Pour les alcaloïdes diacides comme la quinine, l'émétine, la formule devient :

(Alcaloïde, 2 H I) (2 Bi I').

★★

Le dosage de bismuth dans les divers échantillons préparés nous a donné d'utiles renseigne-

ments et nous a permis de confronter nos résultats avec les chiffres théoriques calculés d'après ces formules.

III. — DOSAGE DU BISMUTH

Les premiers essais de dosage par la méthode ordinaire, c'est-à-dire par calcination simple telle qu'on la trouve signalée dans la plupart des traités de chimie, ne nous ont donné que des résultats dérisoires.

Nous nous sommes aperçu qu'à haute température le bismuth se volatilisait en grande partie sous forme d'iodure.

Nous avons donc été obligé, en collaboration avec M. Aubry, de modifier cette méthode et nous nous sommes arrêtés à la suivante qui nous a donné entière satisfaction.

Dosage par pesée du bismuth à l'état d'oxyde.

Peser un poids d'iodobismuthate d'alkaloïde voisin de 0 gr. 30, dans une capsule de porcelaine ou de quartz tarée.

Traiter par cinq centimètres cubes d'acide azotique pur et évaporer complètement à l'étuve (100°). L'iode se trouve ainsi éliminé à l'état de vapeurs.

Calciner en commençant par chauffer *très doucement* pour éviter toute projection.

Après cette calcination on a un mélange de $\text{Bi}^2 \text{O}^3$ et de Bi réduit.

Reprendre par quelques gouttes d'acide azotique et calciner de nouveau.

Peser, on obtient le poids de bismuth exprimé en oxyde.

★★

Pour comparer les résultats des nombreux dosages, nous avons dressé ce tableau où figurent les alcaloïdes avec leurs poids moléculaires et les teneurs pour cent d'oxyde de bismuth, calculées d'après la formule générale des iodobismuthates correspondants.

ALCALOIDES MONOACIDES

	P. M.	Bi ³ O ³ %
Caféine	194	25,3
Pilocarpine	208	24,9
Morphine	285	22,9
Atropine	289	22,8
Cocaïne	303	22,5
Strychnine	334	21,8

ALCALOIDES DIACIDES

Quinine	324	26,1
Emétine	508	18,7

Les dosages multiples ont donné des résultats *souvent concordants ou très rapprochés* (erreurs en moins à 0,5 % près), avec les chiffres de ce tableau. Nous remarquons que la teneur pour cent en bismuth d'un iodobismuthate est *inversement proportionnelle* au poids moléculaire de l'alcaloïde. De plus, la

quinine est, parmi ces alcaloïdes, le *seul* capable de fixer *la plus grande* quantité de bismuth.

IV. — STABILITÉ

Les iodo-bismuthates préparés suivant la méthode générale ont toujours été constants au point de vue teneur en bismuth.

On a souvent reproché à ces corps d'être mal définis et instables. Tout dépend de la préparation et les proportions des trois corps mis en œuvre, alcaloïde, iode et bismuth, ont une importance capitale.

En opérant dans des conditions spéciales, nous avons obtenu des précipités de composition variable et très instables.

Ainsi, lorsque dans la méthode de préparation indiquée, la quantité d'alcaloïde se trouve en infériorité par rapport au bismuth et à l'iode, il y a formation d'un précipité brun foncé, se dissolvant partiellement dans la solution d'iodure de potassium pour donner finalement le composé rouge vif, stable et insoluble dans la solution iodurée.

Ce précipité est un mélange répondant à la formule :



Rouge, insoluble dans K I noir soluble dans K I

Toute une série de précipités de couleurs différentes a été préparée.

Avec des traces d'alcaloïde, on obtient un précipité noir formé presque exclusivement d'iodure de bismuth.

Avec des quantités croissantes d'alcaloïdes, on obtient des précipités de couleur variant du brun au rouge vif.

Ces précipités bruns sont plus riches en bismuth que l'iodobismuthate rouge, mais ils ne peuvent être employés en thérapeutique à cause de leur instabilité.

La stabilité des iodobismuthates à la température ordinaire est parfaite et à l'inverse de certains composés arsenicaux, il n'y a pas de transformation à l'air et à l'humidité. Aucune altération n'a été constatée sur des échantillons d'iodobismuthates de cinchonidine datant d'avant-guerre, produit que l'on trouve dans le commerce sous le nom d'érythrol et qui avait été préconisé par A. Robin comme antiseptique intestinal.

CHAPITRE IV

EXPÉRIMENTATION SUR LES ANIMAUX

De nombreux auteurs ont étudié l'action physiologique et toxicologique des sels de bismuth.

Deux corps sont à envisager dans la toxicité des iodobismuthates alcaloïdiques, le bismuth et l'alcaloïde.

Toxicité du bismuth.

Le bismuth est toxique pour l'organisme et une

absorption trop rapide de ces sels peut déterminer des intoxications plus ou moins graves.

M. Didry a repris dernièrement cette question (thèse Paris 1922), en expérimentant différents sels solubles sur le chien.

Six centigrammes de bismuth-métal par kilogr., sous forme de tartrobismuthate de K et de Na soluble, en injection sous-cutanée, tue le chien en 6 heures environ.

Une dose 10 fois moindre en injection intraveineuse, donne les mêmes résultats.

Cette dose mortelle varie avec le sel employé.

MM. Sazerac et Levaditi expérimentent sur le lapin le citrate de bismuth (sel soluble) ; cinq centigrammes environ en injection sous-cutanée, tuent l'animal en cinq jours environ.

Nous voyons de suite que le bismuth, sous forme de sel soluble, est très toxique.

La forme iodobismuthate alcaloïdique atténue énormément cette toxicité.

Nous avons injecté à des lapins jusqu'à 7 centigrammes de bismuth-métal par kilogr. sous forme d'iodobismuthate de quinine, sans constater de signes manifestes d'intoxication, à part un léger amaigrissement.

Toxicité de l'alcaloïde.

Parmi les iodobismuthates d'alcaloïdes autres que la quinine, la toxicité de l'alcaloïde se manifeste avant celle du bismuth. Plusieurs de ces composés ont été expérimentés sur le cobaye.

Prenons la strychnine pour exemple : le cobaye est très sensible à l'action de cet alcaloïde et l'intoxication se manifeste par des symptômes faciles à saisir (convulsions tétaniques en particulier).

Sous forme de sel soluble, la strychnine est très toxique. Nous avons injecté des cobayes avec une solution aqueuse de sulfate de strychnine au centième.

Des doses voisines de huit milligrammes de sulfate par kilogr. en injection hypodermique représentant 6 milligrammes de strychnine pure, tuent l'animal en 20 minutes environ.

Sous forme d'iodobismuthate, la strychnine est moins toxique.

Nous avons expérimenté à l'aide d'une suspension huileuse ainsi composée :

Iodobismuthate de strychnine 0 gr. 50

Huile d'olive stérilisée 10 c.c.

Un centimètre cube correspondant à 5 centigr. d'iodobismuthate de strychnine, soit à quinze milligrammes de strychnine pure.

Cette suspension huileuse a été injectée par voie sous-cutanée à quatre cobayes.

Cobaye n° 1. — Poids : 750 grammes.

Injection de un demi-centimètre cube, soit 33 milligr. de sel actif correspondant à 9 milligr. 9 de strychnine par kilogr.

Aucun trouble n'est constaté.

Cobaye n° 2. — Poids : 500 grammes.

Injection de un demi c. c., soit 50 milligrammes de sel actif correspondant à 15 milligr. de strychnine pure par kilogr.

Tolérance parfaite, légère réaction inflammatoire locale.

Cobaye n° 3. — Poids : 315 grammes.

Injection de un demi c. c., soit 79 milligr. de sel actif, correspondant à 23 milligr. 7 de strychnine pure par kilogr.

Quelques secousses légères une heure après l'injection, l'animal reste debout et s'agite. 4 heures après, il semble revenu à l'état normal ; le lendemain et jours suivants, il conserve cet état. Cependant, il faut signaler un fort amaigrissement.

Cobaye n° 4. — Poids : 500 grammes.

Injection de un centimètre cube, soit 100 milligrammes de sel actif, correspondant à 30 milligr. de strychnine pure par kilogr.

Violentes secousses généralisées. 20 minutes après l'injection, l'animal tombe sur le côté et succombe au bout d'une heure.

Cette série d'expériences montre que la dose toxique de l'iodobismuthate de strychnine pour le cobaye, commence aux environs de 80 milligr. par kilogr., correspondant à 24 milligr. de strychnine pure, et qu'une dose de strychnine injectée sous forme d'iodobismuthate est *quatre fois moins toxique* environ que sous forme de sulfate.

Il serait intéressant de déterminer les doses toxi-

ques pour le cobaye de tous les iodobismuthates alcaloïdiques, ; ce qu'il faut retenir, pour l'instant, c'est que le bismuth et les alcaloïdes possèdent une toxicité qui dépend de la forme chimique sous laquelle ils se trouvent engagés.

A l'état d'iodobismuthates alcaloïdiques, le bismuth et les alcaloïdes sont moins toxiques qu'à l'état de sels solubles.

Cette toxicité se trouve diminuée parce que l'absorption de la forme iodobismuthate alcaloïdique est très lente.

On voit tout l'intérêt que présente l'étude de ces combinaisons et tout l'avantage que l'on peut tirer de cette *action prolongée* dans le traitement de certaines maladies.

CHAPITRE V

EXPÉRIMENTATION CLINIQUE

Nous avons adopté pour l'administration des iodobismuthates alcaloïdiques une seule forme médicamenteuse, la suspension huileuse, stérilisée par la chaleur, en ampoules contenant des petites perles de verre pour faciliter par agitation l'homogénéité de la préparation.

Après repos, les ampoules laissent déposer une couche rouge d'iodobismuthate surmontée du véhicule huileux transparent.

Tous ces produits s'injectent par voie intra-

musculaire profonde dans la région fessière haute.

La technique des injections étant décrite dans de nombreux ouvrages, nous n'y reviendrons pas.

ACCIDENTS POUVANT ÊTRE OBSERVÉS A LA SUITE
DES INJECTIONS

1° *Accidents locaux.*

Ces accidents très rares ne dépendent que de la technique des injections.

Il suffit de se rappeler qu'un iodobismuthate injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané, provoque des phénomènes douloureux suivis d'une réaction inflammatoire locale.

On doit éviter ces accidents :

En pratiquant l'injection intra-musculaire à cinq centimètres de profondeur au moins, le malade étant couché afin d'obtenir la résolution musculaire;

En recommandant l'immobilité au malade pendant 10 minutes afin d'éviter toute contraction musculaire qui ferait passer le produit injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Nous n'avons jamais observé d'abcès.

2° *Accidents survenant au niveau de la muqueuse buccale dus au bismuth.*

Nous renvoyons aux nombreux ouvrages signalés dans la bibliographie pour l'étude, le diagnostic et le traitement de ces accidents.

Le liséré bismuthique s'observe très fréquem-

ment 30 à 40 % des cas après la dixième injection environ.

Cet accident ne commande pas l'arrêt du traitement, mais une grande surveillance du malade.

On doit examiner la muqueuse buccale avant chaque injection et arrêter le traitement s'il apparaît des taches pigmentaires ou de la gingivite.

La stomatite ulcéreuse est exceptionnelle et nous pouvons dire que, pratiquement, elle n'existe pas ; sur plus de 500 malades, nous n'avons jamais observé cet accident.

Dessert signale cependant 2 cas sur 2.000 malades ayant imposé l'arrêt du traitement pendant 8 jours.

3° *Accidents dus à l'alcaloïde.*

Nous n'avons jamais observé d'intoxication alcaloïdique, mais il est prudent de surveiller très attentivement l'effet de certains iodobismuthates et de diminuer les doses dans certains cas.

C'est ce que nous avons fait chez une malade tabétique présentant des crises viscérales très douloureuses (observation III) ; les injections d'iodobismuthate de morphine correspondant à 4 centigr. de chlorhydrate de morphine produisaient une somnolence excessive. La dose réduite de moitié, la somnolence disparaissait.

Des séries de 12 injections d'iodobismuthate de strychnine, de 15 injections d'iodobismuthate de

morphine, de 13 injections d'iodobismuthate d'atropine ont été parfaitement tolérées.

4° *Accidents généraux.*

Les accidents généraux sont exceptionnels, quelques rares malades présentent une légère réaction fébrile, suivie d'une fatigue générale, mais moins intense qu'après l'injection de certains sels, tartrobismuthate par exemple.

L'albuminurie n'a jamais été constatée.

ELIMINATION

1° *Elimination du bismuth.*

MM. Aubry et Demelin ont étudié cette élimination pendant et après un traitement bismuthique. L'urine, la sueur, la bile, les fèces, le sang et le liquide céphalo-rachidien contiennent des proportions notables de ce métal.

Nous avons recherché l'élimination urinaire du bismuth d'après la technique Aubry chez de nombreux malades traités par des injections d'iodobismuthates alcaloïdiques.

La présence du bismuth se constate vingt heures environ après la première injection et 25 à 28 jours après la dernière injection d'une série.

Nous n'avons jamais observé de phénomènes d'accumulation, ni de décharges toxiques. L'élimination est continue pendant le traitement.

Nous ne savons pas sous quelle forme s'élimine

le bismuth dans les urines. Dans certaines conditions, les urines laissent déposer après fermentation un dépôt noir de sulfure de bismuth ; ce phénomène n'est pas constant.

Il n'est pas possible de caractériser directement dans l'urine la présence du bismuth ; il faut recourir à la méthode suivante :

RECHERCHE DU BISMUTH DANS L'URINE

Réactif iodoquinique.

L'iodure double de potassium et de bismuth est un bon réactif des alcaloïdes ; inversement, une solution d'alcaloïde et d'iodure de potassium peut servir à reconnaître certains métaux et, notamment, le bismuth. Aubry a modifié le réactif iodocinchonique de Léger en remplaçant la cinchonine par la quinine.

Nous recommandons de préparer ce réactif en *deux solutions séparées*. Il se conserve indéfiniment avec toute sa sensibilité.

Solution A

Sulfate de quinine 1 gr.

Eau distillée 50 cc.

Faire dissoudre le sulfate de quinine dans 10 c.c. d'eau distillée additionnée de 3 à 4 gouttes d'acide sulfurique. Diluer à 50 c. c.

Solution B

Iodure de potassium..... 2 gr.

Eau distillée 50 cc.

Au moment de l'emploi, mélanger, dans un

tube à essai : 1 c. c. de la solution A à 1 c. c. de la solution B.

En présence d'un sel soluble de bismuth, on obtient un précipité rouge orangé d'iodobismuthate de quinine caractéristique.

La sensibilité de ce réactif est de 1/600.000 de $\text{Bi}^2 \text{O}^3$.

TECHNIQUE DE LA RECHERCHE

Evaporer à sec 50 à 100 c. c. d'urine dans une capsule de porcelaine.

Calciner.

Reprendre les cendres par quelques centimètres cubes d'acide azotique dilué au dixième.

Porter à l'ébullition quelques instants ; laisser refroidir.

Filtrer.

Recueillir le filtrat dans un tube à essai contenant le réactif iodoquinique.

La présence du bismuth se traduit dès les premières gouttes du filtrat par la formation de petits flocons jaune orangé se rassemblant au fond du tube.

Cause d'erreur.

Les sels de fer donnent un précipité jaune avec le réactif iodoquinique.

Il faut vérifier la pureté de l'acide azotique et ne pas employer de pince en fer au cours des manipulations de la capsule.

ÉLIMINATION DE L'ALCALOÏDE ET DE L'IODE

Nous avons recherché la présence de l'alcaloïde et de l'iode dans les urines de nombreux malades traités par les iodobismuthates.

Les résultats ont été, le plus souvent, négatifs. La recherche de l'iode a donné cependant quelques résultats faiblement positifs.

Les quantités minimales mises en jeu et le manque de sensibilité des réactifs ne nous ont pas permis d'étudier cette élimination.

CHAPITRE VI

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Plusieurs iodobismuthates d'alcaloïdes ont été expérimentés dans le service de M. le docteur L. Fournier.

I. — IODOBISMUTHATE DE QUININE

L'iodobismuthate de quinine préparé par M. Aubry a déjà fait ses preuves et nous croyons qu'il est inutile de rappeler en détail les résultats remarquables obtenus avec ce produit dans le traitement de la syphilis à ses différentes périodes.

Dessert, dans sa thèse (Paris 1922), a étudié son action spirillicide et ses nombreuses observations confirment la valeur thérapeutique de ce composé bismuthique.

Nous pouvons dire, d'après l'observation journalière de nombreux malades soumis à l'action de l'iodobismuthate de quinine, que l'injection est indolore, que la tolérance est parfaite et que la stomatite bismuthique est excessivement rare.

Les résultats cliniques tels que la cicatrisation du chancre, la diminution des adénopathies, l'assèchement des plaques muqueuses, la disparition de la roséole, des papules et syphilides secondaires, des ulcérations tertiaires, sont constatés dès les toutes premières injections.

L'iodobismuthate de quinine ne présente pas les inconvénients du mercure et des arsenicaux ; il est moins toxique que beaucoup de préparations bismuthiques. Il peut être employé sans danger chez l'enfant. Il n'y a pas de contre-indications formelles, des hépatiques, des rénaux, des cardiaques, peuvent être traités modérément.

La présence de l'iode dans la molécule fait que ce corps agit merveilleusement sur toutes les néoplasies syphilitiques secundo-tertiaires et tertiaires, les cardiopathies et les artérites de même origine.

MODIFICATIONS SÉROLOGIQUES ET CYTOLOGIQUES

I. — *Sang.*

Wassermann. — L'action sur le wassermann sanguin paraît moins rapide que celle des arsenicaux, mais elle est plus durable.

1° Malades ayant un *wassermann négatif* avant de commencer le traitement.

Le *wassermann* reste négatif définitivement.

2° Malades en *période primaire* à *wassermann* positif. Le *wassermann* devient négatif ou s'atténue très fortement après la première série d'injections.

L'influence du traitement sur le *wassermann* atteint son *maximum* environ un mois après la dernière injection.

3° Malades en *période secondaire*.

Possibilité de rendre le *wassermann* négatif après une première série d'injections ; mais, le plus souvent, plusieurs séries sont nécessaires à intervalles de un à trois mois.

4° *Syphilis tertiaire et syphilis nerveuse*.

Le *wassermann* positif peut encore être influencé, quelquefois même assez rapidement ; il sera souvent nécessaire de rechercher la réaction de *wassermann* dans le liquide céphalo-rachidien.

II. — *Liquide céphalo-rachidien*.

Wassermann. — Le bismuth s'élimine rapidement dans le liquide céphalo-rachidien et cette particularité assure à ses sels une supériorité sur le mercure et les arsenicaux dans le traitement des syphilis nerveuses.

Cette élimination peut être constatée du 2° au 3° jour après une première injection d'iodobismuthate de quinine et vingt environ après la fin d'un traitement.

Dix centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien suffisent pour la recherche; la technique est la même que pour l'urine.

Le wassermann positif devient négatif plus lentement que celui du sang.

Lymphocytose et albuminose.

La lymphocytose diminue très rapidement (400 éléments à 38 après 7 injections de 0,30), mais elle est très longue à disparaître complètement.

L'albuminose, de même, diminue très rapidement.

POSOLOGIE

La suspension huileuse employée est à 10 % de principe actif en ampoules de 3 c. c.

I. — *Chez l'adulte. — Traitement d'attaque.*

12 injections de 3 c. c. à 3 jours d'intervalle, soit l'administration de 3 gr. 60 de principe actif.

Repos d'un mois après chaque série.

Seuls, les résultats cliniques et les modifications sérologiques indiquent la conduite à tenir dans le renouvellement des séries d'injections.

Traitement d'entretien.

Une injection de 3 c. c. toutes les semaines.

II. — *Chez l'enfant*

Mme P. Cabouat, dans sa thèse (Paris 1922), a

montré tout ce que l'on pouvait obtenir du bismuth dans le traitement de la syphilis héréditaire.

La technique des injections est identique à celle de l'adulte (aiguille de 3 à 4 cent., *seringue de Barthélemy*).

Séries de 10 injections, 2 par semaine, avec les doses suivantes :

o gr. 01.....	jusqu'à 3 mois
o gr. 02.....	3 à 9 mois
o gr. 03.....	9 à 18 mois
o gr. 04.....	18 mois à 3 ans
o gr. 05.....	3 à 5 ans
o gr. 06 à o gr. 10....	5 à 8 ans
o gr. 10 à o gr. 15....	8 à 10 ans.

II. — IODOBISMUTHATES D'ALCALOÏDES AUTRES QUE LA QUININE

Parmi les alcaloïdes étudiés, la quinine est le moins toxique et fixe à l'état d'iodobismuthate la plus grande quantité de bismuth.

L'iodobismuthate de quinine permet d'introduire dans l'organisme des quantités suffisantes de bismuth capables de traiter convenablement la syphilis.

Il n'en est pas de même des alcaloïdes tels que la morphine, la strychnine, par exemple. Les propriétés physiologiques de ces alcaloïdes rendent les iodobismuthates correspondants trop toxiques pour les employer dans un traitement purement bismuthique.

Néanmoins, ils peuvent être utilisés dans certains cas spéciaux.

Plusieurs tabétiques présentant des phénomènes douloureux (crises gastriques, douleurs fulgurantes) ont été traités.

L'iodobismuthate de morphine est le sel qui nous a donné, dans certains cas, les meilleurs résultats en améliorant énormément ces symptômes (Observations I, II, III).

La disparition des douleurs fulgurantes est rapide et constante dès les premières injections.

La tolérance est parfaite et nous n'avons jamais observé de phénomènes d'accumulation, sauf au cas où les doses étaient trop fortes et les injections trop rapprochées (Observation III).

De même, plusieurs tabétiques et paralytiques généraux ont été traités par l'iodobismuthate de strychnine (Observation IV, V, VI, VII).

Certains symptômes, tels que les troubles mentaux, les troubles moteurs (achoppement de la parole, incoordination de la marche, écriture), les troubles des sphincters ont rétrocedé plus rapidement que sous l'influence d'un traitement purement bismuthique.

L'iodobismuthate d'atropine a donné une légère diminution des douleurs fulgurantes chez un tabétique (Observation VIII).

Les injections ont été pratiquées à l'aide de suspensions huileuses dont un centimètre cube contient

une quantité de produit actif équivalent en alcaloïde à :

1/4 de milligramme de sulfate d'atropine pour le sel d'atropine ;

1 milligramme de sulfate de strychnine pour le sel de strychnine ;

1 centigr. de chlorhydrate de morphine pour le sel de morphine ;

Nous avons ajouté 10 % d'iodobismuthate de quinine afin que la quantité de bismuth soit suffisante.

Mode d'emploi : Séries de 10, 15 ou 20 injections à raison de 1 injection de 2 c. c. des suspensions huileuses ainsi préparées, tous les 3 jours.

OBSERVATION I

Mme P... J..., 38 ans.

1907. — Chancre, traité par plusieurs séries d'huile grise.

1910. — Arrêt du traitement.

1916. — Apparition de douleurs lancinantes dans les jambes au niveau des tibias. Céphalée.

13 janvier 1922. — Entre dans le service avec des douleurs fulgurantes au niveau des membres inférieurs, très fréquentes, rendant tout sommeil impossible. On diagnostique un tabès (abolition des réflexes rotuliens et chilléens, pupilles inégales, mydriase à droite, déformées, réagissant mal à la lumière, Wassermann du liquide céphalo-rachidien +).

19 janvier au 4 mars. — 15 injections d'iodobismuthate de morphine.

Les douleurs s'espacent et disparaissent dès la deuxième injection pour ne réapparaître qu'au début d'avril. Les injections sont parfaitement tolérées.

5 avril au 19 mai. — Traitement purement bismuthique. Série de 10 injections de 0,20 de bismuth-métal. Les douleurs s'espacent, deviennent moins intenses mais ne disparaissent pas complètement.

16 juin au 22 juillet. — Série de 10 injections de 0,30 d'iodobismuthate de quinine ; bon état général, mais toujours quelques douleurs.

29 août. — Etat stationnaire.

31 août. — Réveil des douleurs.

Septembre. — Les douleurs deviennent plus intenses, mauvaises nuits.

Série de 10 injections de 0,30 d'iodobismuthate de quinine.

Octobre. — Bon mois.

21 décembre. — Souffre sans discontinuer de la jambe droite.

24 au 30 décembre. — 3 injections d'iodobismuthate de strychnine. Les douleurs augmentent d'intensité.

2 au 30 janvier 1923. — 9 injections d'iodobismuthate de morphine.

Tolérance parfaite, les douleurs diminuent rapidement d'intensité et deviennent moins fréquentes le 3 janvier pour disparaître le 5.

Depuis, la malade n'a pas ressenti de nouvelles douleurs. Excellent état général.

OBSERVATION II

M. S..., J..., 54 ans.

Tabétique avec douleurs fulgurantes prédominant au niveau du membre inférieur droit, survenant par crises de plusieurs heures, trois à quatre fois par semaine.

4 juin 1922. — Crise douloureuse.

1 injection d'iodobismuthate de morphine. Les douleurs disparaissent.

9 juin au 2 juillet. — Traitement bismuthique par 11 injections de 0,25 cc. de tartrobismuthate.

Le malade n'a pas eu de douleurs du 4 juin au 10 août.

10 août. — Réapparition des douleurs.

Série de 10 injections de 0,30 cc. d'iodobismuthate de quinine.

Les douleurs deviennent moins fréquentes et disparaissent après la 8^e injection.

OBSERVATION III

Mlle F... R..., 29 ans.

Depuis 1919, la malade souffre de crises douloureuses avec vomissements bilieux et intolérance gastrique absolue, durant de 5 à 6 jours.

Janvier-août 1919. — Traitée dans différents services pour coliques hépatiques, sans succès.

Septembre. — Cholécystectomie. Pas d'amélioration.

Octobre. — Le diagnostic d'ulcus duodénal est porté.

Novembre. — Gastroentérostomie. Les crises augmentent d'intensité.

Mai 1921. — La syphilis est dépistée. (Wassermann du liquide céphalo-rachidien +, Wassermann de sang +). Plusieurs séries de Novarsénol, de Sulfarsénol. Amélioration notable.

Avril 1922. — Entre dans le service avec des crises gastriques du tabès, très douloureuses, durant de 3 à 24 heures, et se reproduisant irrégulièrement trois à quatre fois par semaine.

Réflexes rotuliens et achilléens diminués à droite.

Pas de Romberg.

Signe d'Argyll, inégalité pupillaire marquée. Mydriase à gauche.

Pas de douleurs dans les membres.

Pas de troubles sensoriels.

7 avril au 19 avril 1922. — Série de 5 injections de 4 cc. de la suspension huileuse d'iodobismuthate de morphine.

Les injections sont parfaitement tolérées et la malade ne souffre plus dès la seconde.

Cependant on arrête momentanément le traitement après la cinquième injection, la malade présentant une somnolence trop marquée.

27 mai. — Revient dans le service. Crise très douloureuse.

28 mai. — Une injection d'iodobismuthate de morphine (2 cc.). La malade souffre toujours.

29 mai. — Atténuation et disparition des douleurs.

31 mai au 1^{er} juillet. — Série de 11 injections d'iodobismuthate de morphine, parfaitement tolérée.

Plus de crises depuis le 29 mai.

8 juillet. — Revient dans le service. 5 crises à 48 heures d'intervalle, du 8 au 16.

10 juillet au 31. — Série de 8 injections d'iodobismuthate de morphine.

Les crises disparaissent le 16 pour ne se reproduire que le 24 août.

25 août au 10 octobre. — Série de 8 injections d'iodobismuthate de morphine alternées avec des injections de 1 cc. d'Eparsenol.

Pas de crises jusqu'en novembre.

10 novembre. — Série de 10 injections d'iodobismuthate de morphine.

La malade ne souffre plus après la 2^e injection.

OBSERVATION IV

L... L..., 47 ans.

Tabétique.

Réflexes tendineux abolis aux membres inférieurs ; incoordination de la marche très accentuée.

Romberg, le malade ne peut marcher.

Troubles des sphincters (difficulté de la miction).

Hypoesthésie nette aux membres inférieurs.

W. du liquide céphalo-rachidien positif.

24 novembre au 15 décembre 1922. — Série de 12 injections d'iodobismuthate de strychnine.

Après la 10^e injection, le malade peut marcher plus convenablement ; pas de difficulté pour uriner ; augmentation du poids, de l'appétit ; tolérance parfaite.

Aucune modification des réflexes abolis ; l'hypoesthésie persiste toujours.

OBSERVATION V

B... V..., 51 ans.

Chancre à 19 ans soigné deux ans à Saint-Louis.

Début des troubles moteurs en 1911.

Août 1922. — Entre dans le service avec abolition des réflexes rotuliens et incoordination de la marche.

Pas de Romberg.

Signe d'Argyll.

Pas de troubles des sphincters.

Pas de troubles de la sensibilité.

Wassermann du liquide céphalo-rachidien, positif.

Achoppement léger pour certains mots, tremblement de la langue et des lèvres.

Écriture caractéristique.

Août. — Série de 10 injections de 0, 30 d'iodobismuthate de quinine.

Le malade marche plus correctement. L'achoppement persiste. Augmentation du poids.

27 novembre au 25 décembre. — Série de 10 injections d'iodobismuthate de strychnine. Tolérance parfaite.

L'achoppement se trouve diminué ; écriture moins tremblée.

L'incoordination est moins accusée qu'à l'entrée dans le service.

OBSERVATION VI

L..., 39 ans.

Paralytique général avec troubles cérébraux ; apathie ; achoppement de la parole.

Wassermann du liquide céphalo-rachidien, positif.

29 décembre au 22 janvier. — Série de 8 injections d'iodobismuthate de strychnine.

Tolérance parfaite, l'apathie a diminué dans de grandes proportions ; les troubles cérébraux sont moins accentués.

L'achoppement persiste.

OBSERVATION VII

D... E..., 56 ans.

Chancre à 18 ans.

1919. — Parésie gagnant lentement d'une manière progressive le membre supérieur droit en entier et le membre inférieur droit.

Cette héli-parésie droite est maximum en septembre 1922.

Le malade a subi pendant ces quatre années différents traitements antisyphilitiques (novarsenol, quiniobismuth) sans grande amélioration de son état.

Entre dans le service le 6 décembre 1921.

On se trouve en présence d'un malade dont l'état général est excellent, la lucidité d'esprit complète. Ce qui frappe, c'est l'aspect du malade, l'immobilité des traits du visage, la fixité du regard, la lenteur avec laquelle les mouvements commandés sont exécutés.

Lorsqu'on ordonne au malade de saisir un objet quelconque, il est saisi d'un léger tremblement qui naît au niveau des extrémités digitales pour s'étendre peu à peu à tout le membre. On se trouve en présence d'un syndrome parkinsonien.

Aucune atrophie musculaire.

Force musculaire conservée.

Pas de troubles de la sensibilité.

Conservation des réflexes.

Wassermann du liquide céphalo-rachidien +.

Du 15 décembre au 15 janvier 1923. — Série de 12 injections d'iodobismuthate de strychnine.

Les injections sont indolores, parfaitement tolérées.

16 janvier. — Bon état général, augmentation du poids. Le malade exécute les mouvements commandés avec plus de rapidité.

OBSERVATION VIII

D... G..., 47 ans.

Tabétique avec douleurs fulgurantes localisées aux membres supérieurs, surtout bras gauche, domaine du cubital, très fréquentes, plusieurs par heure, survenant à n'importe quel moment du jour ou de la nuit.

Septembre 1922. — Série de 9 injections de 0,30 cc. d'iodobismuthate de quinine ; les douleurs diminuent d'intensité mais elles persistent.

17 novembre au 29 janvier 1923. — Série de 13 injections d'iodobismuthate d'*Atropine*.

22 novembre. — Atténuation des douleurs.

28 novembre. — Les douleurs sont moins fréquentes, moins intenses, espacées, le malade peut dormir.

29 janvier. — Etat stationnaire.

CONCLUSIONS

— « 0 » —

1° Les *iodobismuthates alcaloïdiques* sont des composés stables et bien définis, répondant à une formule générale.

2° Le *bismuth* et les *alcaloïdes* à l'état d'*iodobismuthates alcaloïdiques* conservent toutes leurs propriétés physiologiques avec une toxicité notablement diminuée par rapport aux formes solubles.

3° Parmi les *iodobismuthates alcaloïdiques* préparés, le sel de quinine est celui qui contient la plus grande quantité de bismuth et qui est le moins toxique. Il est le seul que l'on puisse utiliser pratiquement dans le traitement général de la syphilis.

4° Les *iodobismuthates alcaloïdiques* permettent d'administrer le bismuth et les alcaloïdes dans d'excellentes conditions.

L'absorption très lente de ces préparations détermine une action thérapeutique *prolongée*.

Les injections intra-musculaires de ces sels en suspension huileuse sont parfaitement tolérées. Les accidents dus au bismuth et aux alcaloïdes sont exceptionnels.

5° En dehors de l'*iodobismuthate* de quinine, qui est une des formes les mieux tolérées et les plus actives de la syphilis en général, les autres *iodobismuthates alcaloïdiques* trouvent leurs indications dans des cas spéciaux : Ainsi les crises gastriques et

les douleurs fulgurantes du tabes sont nettement influencées par l'iodobismuthate de morphine.

Les troubles mentaux et certains troubles moteurs (parole, écriture) du P. G. se trouvent améliorés par l'iodobismuthate de strychnine.

6° Une longue expérimentation clinique est encore nécessaire pour déterminer, d'une façon complète, la posologie, les avantages et les applications thérapeutiques de ces iodobismuthates alcaloïdiques.

7° L'application thérapeutique des iodobismuthates alcaloïdiques semble très étendue, et ne se localise pas au seul traitement de la syphilis.



Vu : *Le Doyen,*
H. ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse,*
P. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- AGASSE-LAFONT. — Les intoxications par l'emploi des sels de bismuth à l'intérieur et à l'extérieur. (*Bull. de la Soc. de l'Internat.*, juillet 1909.)
- ANTHEAUME et MOUNEYRAT. — Sur quelques localisations de la morphine dans l'organisme. (*Union Pharmaceutique*, 1897, page 377.)
- AUBRY. — Recherche du bismuth dans l'urine. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, janvier 1922, t. XXV, page 15.)
- AZOULAY. — Stomatite bismuthique. (*Presse Médicale*, 15 février 1922.). Syphilis maligne et bismuth. (*Société de Dermatologie et syphiligraphie*, n° 2, 1922.)
- BALZER. — Expériences sur la toxicité du bismuth. (*C. R. de la Société de Biologie*, 27 juillet 1889, page 537.)
- BERGERET et MAYENÇON. — Recherche du bismuth dans les tissus et humeurs. (*Journal d'Anatomie et de Physiologie*, 1873.)
- BERTHET. — Syphilis et Bismuth. (*Thèse Paris*, 1922.)
- BERTRAND. — Emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes. (*Bulletin de la Société Chimique*, t. XXI, page 434, 1899.)
- BIDEAUX. — Contribution à l'étude des intoxications par l'emploi des sels de bismuth à l'intérieur et à l'extérieur. (*Thèse Paris*, 1917.)
- CABOUAT (Mme). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis héréditaire. (*Thèse Paris*, 1922.)
- CHASSEVANT. — Article Bismuth. (*Dictionnaire de Physique*, Ch. Richet, t. II, page 218.)
- CHEVALLIER. — Le bismuth en thérapeutique moderne. (*L'Hôpital*, 15 janvier 1922).

- CONGRÈS des Médecins Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, Paris, 6, 7, 8 juin 1922.
- CROLAS et MOREAU. — Alcaloïdes et leurs sels. (*Précis de Pharmacie chimique*, chap. III.)
- DALCHÉ. — Accidents d'intoxication consécutifs à un pansement avec le sous-nitrate de bismuth. (*Bulletin de la Société de Médecine légale*, juillet 1886.)
- DALCHÉ et VILLEJEAN. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. (*Archives générales de Médecine*, août 1887.) Nouvelles recherches sur la toxicité du bismuth. (*Bulletin général de Thérapeutique*, t. CXV, p. 404.)
- DELAGE. — Contribution à l'étude des troubles rénaux au cours des intoxications par les sels de bismuth. (*Thèse Paris*, 1922.)
- DEMLIN. — Traitement de la syphilis par le bismuth. (*Thèse Paris*, 1922.)
- DESSERT. — L'iodobismuthate de quinine dans le traitement de la syphilis. (*Thèse Paris*, 1922.)
- DIDRY. — Recherches expérimentales sur la toxicité des sels solubles de bismuth. (*Thèse Paris*, 1922.)
- DORNER et WEINGARTNER. — Sur l'élimination du bismuth par les urines après ingestion de ce produit. (*Union pharmaceutique*, 1910, page 261.)
- EMERY et MORIN. — La médication bismuthique. (*La Clinique*, mai 1922.)
- FRANÇOIS et BLANC. — Sur une méthode de préparation des iodobismuthates d'alcaloïdes à l'état cristallisé. (*C. R. Académie des Sciences*, juillet 1922.)
- FOURNIER (L.) et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth. (*C. R. Académie des Sciences*, 17 octobre 1921, t. CLXXIII, page 674 ; *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 10 novembre 1921 ; *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1922, t. XXXVI,

- page 14 ; *Journal de Médecine et de Chirurgie*, 10 mai 1922.) Action du bismuth comme corps simple. (C. R. de la *Société de Biologie*, 6 mai 1922, page 908.)
- FOURNIER, JALOUSTRE et LEMAY. — Bismuth et syphilis nerveuse. (*Courrier Médical*, 25 décembre 1921.) Sur les propriétés spirillicides de l'oxyde hydraté de bismuth. (C. R. de la *Société de Biologie*, 29 avril 1922.)
- FOURCADE. — Traitement de la syphilis par le bismuth. (*Evolution médico-chirurgicale*, mars 1922.)
- GAUCHER et BAILLI. — Sur l'intoxication par le sous-nitrate de bismuth dans le pansement des plaies. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1896, t. III, page 200.)
- GÉRARD et DAUNIC. — Sur la possibilité d'une intoxication lente après ingestion de sous-nitrate de bismuth dans certains états pathologiques. (C. R. de la *Société de Biologie*, 8 mai 1897.)
- GIROUX et DEGLAUDE. — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. La stomatite bismuthique. (*Gazette des Hôpitaux*, août 1922.)
- GOLDBERG. — L'intoxication par le sous-nitrate de bismuth. (*Thèse de Paris*, 1914.)
- GRENET et DROUIN. — Sur un composé bismuthique de la série aromatique et son activité thérapeutique. (C. R. *Académie des Sciences*, 27 février 1922.)
- GUIBERT (de Tours) — Sur un cas d'Arséno et d'Hydragyro-résistance cédant au traitement par le bismuth. (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, mars 1922.)
- HAEGLER. — Expériences sur le Dermatol et l'Airol. (*Klinische Beitrage, Chirurgie*, fasc. 15.)
- HUDELO, BORDET et BOULANGER. — Stomatite bismuthique. (*Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, janvier 1922.)
- HUERRE. — Amalgame de bismuth et syphilis. (*Société de Thé-*

rapeutique, 14 décembre 1921.)

LAUBRY et BORDET. — De la valeur de la médication bismuthée dans le traitement des aortites spécifiques. (*C. R. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 37, décembre 1922, page 1761.)

LÉGER. — Sur une réaction caractéristique du bismuth. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1888, II^e partie, p. 529.)

LÉRI, TZANCK et WEISSMANN-NETTER. — Syphilis maligne et bismuth. (*Société de Dermatologie*, février 1922.)

MAHNE. — Sur l'intoxication par le bismuth. (*Union pharmaceutique*, 1905, page 154.)

MARIE. — Bismuth et Parasymphilis. (*Bulletin de la Société de Thérapeutique*, novembre 1921.)

MARIE et FOURCADE. — Action du bismuth dans les syphilis nerveuses. (*Bulletin de la Société de Médecine de Paris*, 22 octobre 1921, page 458.)

MERKEL. — Les destinées de la quinine dans l'organisme animal. (*Union pharmaceutique*, 1902, page 266.)

MILIAN. — Mercure et Bismuth. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 11 novembre 1921.)

MILIAN et PÉRIN. — La stomatite bismuthique. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 13 janvier 1922.)

ORFILA. — Recherches du bismuth dans les organes après intoxication. (*Annales d'Hygiène*, 1842, t. XXVIII.)

ROUCHET. — Leçons de Pharmacodynamie et de matière médicale.

RICHEL. — Chimie et Physiologie des sels de bismuth. (*Dictionnaire de Physiologie*, t. II.)

SAUTON et ROBERT. — Action du bismuth sur la spirille des poules. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1916, t. XXX, page 261.)

SAZERAC et LEVADITI. — Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiasis du Nagana. (*C. R. de l'Académie des*

Sciences, 30 mai 1921, page 1391.) Traitement de la syphilis par le bismuth. (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 1^{er} août 1921, page 338.) Action de certains dérivés du bismuth sur la syphilis. (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 5 décembre 1921, page 1201.) Action du bismuth en tant que corps simple sur la syphilis. (*C. R. de la Société de Biologie*, 29 avril 1922, p. 817.) Action de certains dérivés phénoliques du bismuth sur la syphilis. (*C. R. de la Société de Biologie*, 20 mai 1922, page 1064.)

SMILYANITCH. — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis.

THOMS. — Emploi de l'iodure double de bismuth et de potassium pour le dosage des alcaloïdes. (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1905, page 605, t. XXI.)

VINCENT. — Étiologie de la stomatite ulcéro-membraneuse. (*C. R. de la Société de Biologie*, 1904.) La symbiose fusospirillaire et ses déterminations pathologiques. (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 5 mai 1905.)

WALLON. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. (*Thèse Paris*, 1922.)

LES PRESSES UNIVERSITAIRES, PARIS. —
